

该研究把农药暴露史限定在过去任何年份里研究对象曾经使用农药的天数超过 20 天以上，这一水平是以商业谷物耕作中常规农药使用量为基准确定的。所研究的等位基因是能激活肝细胞中一系列代谢进入体内的化学物质并将其解毒的酶。然而，大约 10% 的白种人的这一基因发生了变异，致使这一重要的解毒酶系统失去活性。研究人员认为研究是否失去对环境毒物质解毒能力的这些人就特别容易罹患一些相应的疾病。

尽管这一研究很有新意，但其本身也确实还存在一些不容忽视的局限性。其病例对照的研究设计不是研究帕金森氏症致病危险因素的理想方法，因为该病的症状会随时间而改变。一些非痴呆症对照组的研究对象后来可能也会罹患痴呆症。还有一个不足之处是该研究以患有痴呆症患者的述自为依据。还有就是“未给出农药暴露或等位基因变异者在欧洲中的权值（predictive value）”。NIH 和美国环境卫生科学研究院（Environmental Health Sciences Research Center）环境毒理学研究中心一个研究小组负责人曾·哈利（Jean Harry）说，该研究只是显示了上述两个因素协同作用才产生出统计学意义上的显著性。另外哈利指出，研究者所采用的“农药暴露只是粗略的估计”。但是，她认为研究结果提供的数据对于进一步的研究还是很有意义的。

很显然，基因—毒物相互作用观点还需要走一步的研究来证实。最好将来对帕金森氏症失明的痴呆症的研究能在大样本中进行，并采用前瞻性流行病学设计。以前的研究发现，帕金森氏症与农药、其它环境毒素及农村生活经历有关。但到目前为止，尚未能确定具体哪一种农药、哪一些环境物质与这一疾病有关系。“总之，以往的研究支持农药暴露会增加罹患帕金森氏症的机会的观点，但仅是对一部分人而言”，库斯说。“事实上，”她补充道，“大多数帕金森氏症患者并没有农药暴露史。况且，人们对帕金森氏症的认识要早于农药的开发生产”。基因—环境协同作用作为寻求多种表现类型的帕金森氏症的病因引出了又一诱人的研究方向。但这一方向的对错，还有待时间的验证。

—Linda Weismer Smith

译自 *Environmental Health Perspectives* 107, A14–16 (1999)

帕金森氏病是如何引起的

自从詹姆士·帕金森（James Parkinson）于 1817 年首次发现这一慢性神经综合症以来，帕金森氏病的致病原因一直困扰着医学界。现在，科研人员终于接近找到该病的元凶。美国纳什维尔（Nashville）市范德比尔特大学医疗中心（Vanderbilt University Medical Center）毒理学系主任道曼乐·格拉汉姆（Dayle Graham）说，该病可能是由于“基因遗传、衰老、及外界毒物质综合作用引起的”。

在各种可能致病的物质中进行筛选并弄清它们之间的相互作用是一件非常困难的事。但随着现代研究技术的不断完善，已有可能完成这样的研究工作了。范特雷亨利福特医疗保健系统帕金森氏病中心设计完成了一个严密精细的研究方法，这种方法为帕金森氏病生物学的研究提供了一个典范。该医疗保健系统帕金森氏病研究中心首席调查员中心主任杰·高雷尔（Jay M. Gorall）介绍说：这种研究方法的设计非常复杂。“这是迄今为止仅有的两个帕金森氏病群

体研究中的一个，也是我所了解的唯一采用工业卫生学家对以往职业史的暴露的鉴定结果的研究。”

这项研究包括 144 个帕金森氏病患者及按年龄、种族、性别匹配的 468 个健康对照。目前该研究已处于最后数据分析阶段。初步分析是以上述对象中 134 位患者及 463 个健康对照为基础进行的。结果显示，铅、铜、铅暴露及接触工作中所使用的除草剂和杀虫剂会增加患该病的机会。帕金森氏病要在几个因素的综合作用下才可能发病。高雷尔说：“长期接触某一种致病物质会导致细胞功能部分丧失，但要有几种致病物一起作用才会导致细胞功能的完全丧失或过早死亡。”

目前，一部分研究人员正致力于研究哪些外界物质会导致帕金森氏病，另一部分研究人员则在研究其致病机理。格拉汉姆说：“其致病原因可能是致病物质向其有毒形态递增，或细胞对毒物质抵抗能力下降”。他正在所长与此相关的课题是关于过渡金属元素扮演的角色，例如锰，锰中毒会产生与帕金森氏病类似的症状，但影响的是大脑的另一部位。格拉汉姆和他的同事汤马斯·蒙蒂诺目前正在用细胞培养的方法，研究过渡金属元素对神经胶质细胞的影响。

格拉汉姆等人认为通过金属会生成儿茶酚胺（catecholamines）的氧化。儿茶酚胺是神经系统之间传递信息的神经介质。其降解途径之一是通过单胺氧化酶的氧化作用。这一降解过程会产生过氧化氢，一种已知的细胞毒物。儿茶酚胺的氧化过程也可在金属的催化作用下发生，产生有毒副产品。正常情况下，细胞通过自身的解毒系统，降解破坏这些杂质，达到自身保护。但是，如果毒素生成速度加快，或者细胞防卫能力下降，经过较长时间，就会造成对细胞的损害。

科研人员通过研究，证明了帕金森氏病与环境毒物质有关。同时，他们正想方设法弄清这些环境毒物质是怎样与患病个体的特殊基因型组成互作用的。最可能的解释是，患病个体有先天成病的基因，以后接触环境受毒物质，激活这些成病基因而引发疾病。例如，“有的人体内处理某一有毒物质的机制可能存在基因缺陷。如果这个人从没遇到过这样有毒物质，那么，他就可能不会患上这种疾病”。加利福尼亚太阳谷帕金森氏病研究所生化毒理学主任南蒂·蒙蒂（Donato Di Monte）说。

研究帕金森氏病的一个主要障碍是缺乏客观的诊断化验。目前的诊断是以患者症状的歇斯底里表现为基础的。这种方法可能不准确。过去的许多研究结果往往互相矛盾。事实上，导致这种分歧的部分原因是由于缺乏统一的诊断标准。蒙蒂和许多科学家正努力寻求帕金森氏病特有的生物化学异常标志。希望有一天，他们能建立一种对该病简单可靠的诊断方法。蒙蒂正在进行的一部分研究项目是研究牙髓液中的代谢物。

帕金森氏病的病因很复杂。蒙蒂说：“我们必须研究环境因素和基因因素之间的相互作用。而在环境因素中，我们又必须去研究神经毒物质之间的相互作用。当然，我们希望能有一个简单的实验模型。遗憾的是，这对帕金森氏病来说可能是不现实的”。

—Linda Weismer Smith
译自 *Environmental Health Perspectives* 104: 254 (1996)